

New amidine derivatives are LTB antagonists - useful for treating allergic disorders e.g. asthma, colitis ulcerosa or psoriasis

Publication number: DE4203201
Publication date: 1993-08-12
Inventor: ANDERSKEWITZ RALF DIPL CHEM DR (DE); SCHROMM KURT DIPL CHEM DR (DE); RENTH ERNST OTTO DIPL CHEM DR (DE); HIMMELSBACH FRANK DIPL CHEM DR (DE); BIRKE FRANZ (DE); FUEGNER ARNIM DR (DE)
Applicant: BOEHRINGER INGELHEIM KG (DE)
Classification:
- International: C07C257/18; C07C317/18; C07C317/22; C07C317/44; C07C323/20; C07C323/62; C07D213/78; C07D307/79; C07D311/22; C07C257/00; C07C317/00; C07C323/00; C07D213/00; C07D307/00; C07D311/00; (IPC1-7): A61K31/155; A61K31/335; A61K31/44; C07C257/18; C07C311/29; C07C317/22; C07C323/20; C07D213/81; C07D267/06; C07D267/22; C07D307/79; C07D311/74
- European: C07C257/18; C07C317/18; C07C317/22; C07C317/44; C07C323/20; C07C323/62; C07D213/78C; C07D307/79B; C07D311/22
Application number: DE19924203201 19920205
Priority number(s): DE19924203201 19920205

[Report a data error here](#)

Abstract of DE4203201

Amidino-benzene, pyridine, thiophene or naphthalene derivs. of formula (I), as racemates or in enantiomerically pure or enriched form, opt. as diastereomer pairs or as cis- or trans-isomer, and their salts are new. In formula (I), R₁, R₂ are e.g., CF₃, halogen, R₅, OR₅, COR₆, SR₆, SOR₆, SO₂R₆, etc.; or R₁+R₂ on adjacent C is CH=CH-CH=CH, OCH₂CH₂, OCH₂O, OCH₂CH₂O, etc.; R₃ is e.g. halogen, OH, CF₃, R₅, OR₆, COR₆, SR₆, SOR₆, SO₂R₆; provided that R₃ can only be H when at least one of R₁ and R₂ is other than H; R₄ is halogen, R₅ or OR₅; R₅ is H, 1-12C alkyl or phenyl (opt. subst. by halogen, 1-4C alkyl, 1-4C alkoxy or 2-5C acyl); R₆ is 1-12C alkyl or phenyl (opt. subst. by halogen, 1-4C alkyl, 1-4C alkoxy or 2-5C acyl); A is X₁-A₁-X₂, X₂-A₂-X₃, X₄-A₂-X₂, (CH₂)_x-NHCO-(CH₂)_y-X₂ or CH=CH-A₂X₂; x is 1 or 2; y is 1-3; B is CH=CH, CH=N, S or o-phenylene; A₁ is 2-4C alkylene, cis- or trans-CH=CHCH₂, CH₂CCCH₂, -CH₂cyclohexylene-CH₂ or -CH₂phenylene-CH₂; A₂ is 1-5C alkylene; X₁ is O, NH, S, SO, SO₂, CO or CH₂; X₂ is O, NH or S; X₃ is NHCO, CONH or SO₂NH; and X₄ is NHCO, CONH, NHSO₂ or SO₂NH. USE - (I) are leukotriene B₄ (LTB₄) antagonists and are used for prodn. of medicaments for treatment of diseases involving inflammatory and/or allergic reactions, esp. asthma, ulcerative colitis and psoriasis. (I) are administered topically, orally, transdermally, intranasally, parenterally or by inhalation, opt. in combination with other drugs, e.g., antiallergics, secretolytics, beta(2)-mimetics, steroids, antihistamines or PAF antagonists. Typical dose is 10-250 (pref. 20-200)mg orally or 2-20mg by inhalation. Typically EC₅₀ for inhibition of LTB₄-induced neutrophil aggregation is 0.5-0.05 micro-M.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide



(19) BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENTAMT

(12) **Offenlegungsschrift**
 (10) **DE 42 03 201 A 1**

(51) Int. Cl. 5:

C 07 C 257/18

C 07 C 311/29

C 07 C 323/20

C 07 C 317/22

A 61 K 31/155

C 07 D 311/74

C 07 D 307/79

C 07 D 213/81

C 07 D 267/06

C 07 D 267/22

A 61 K 31/335

A 61 K 31/44

DE 42 03 201 A 1

- (21) Aktenzeichen: P 42 03 201.6
 (22) Anmeldetag: 5. 2. 92
 (23) Offenlegungstag: 12. 8. 93

// (C07D 405/12,213:81,315:00,325:00) (C07D 409/12,333:38,315:00,325:00) (C07D 413/12,269:00,213:81,333:38)

(71) Anmelder:

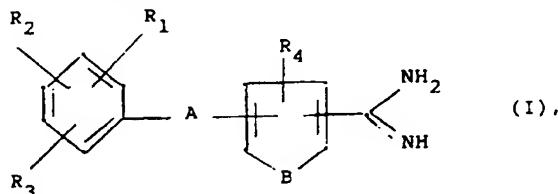
Boehringer Ingelheim KG, 6507 Ingelheim, DE

(72) Erfinder:

Anderskewitz, Ralf, Dipl.-Chem. Dr., 6530
 Bingerbrück, DE; Schromm, Kurt, Dipl.-Chem. Dr.,
 6507 Ingelheim, DE; Renth, Ernst-Otto, Dipl.-Chem.
 Dr., 6507 Ingelheim, DE; Himmelsbach, Frank,
 Dipl.-Chem. Dr., 7951 Mittelbiberach, DE; Birke,
 Franz, Dipl.-Biochem. Dr., 6507 Ingelheim, DE;
 Fügner, Arnim, Dr., 6535 Gau-Algesheim, DE

(54) Neue Amidinderivate, ihre Herstellung und Verwendung

(57) Verbindungen der Formel



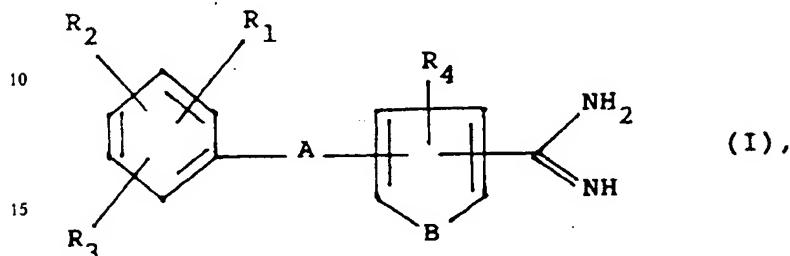
die in der Beschreibung näher erläutert sind, können nach konventionellen Methoden hergestellt und in üblichen galenischen Zubereitungen therapeutisch verwendet werden.

DE 42 03 201 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft neue Amidinderivate, ihre Herstellung nach konventionellen Methoden und ihre Verwendung in Arzneimitteln.

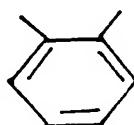
5 Die neuen Amidinderivate entsprechen der Formel



in der

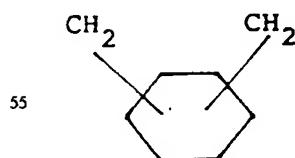
- 20 R_1 und R_2 , die gleich oder verschieden sein können, für CF_3 , Halogen, R_5 , OR_5 , COR_6 , SR_6 , SOR_6 , SO_2R_6 ,
 $SO_2NR_5R_7$, $C(OH)R_5R_7$ oder gemeinsam auch für die mit benachbarten C-Atomen des Benzolrings verknüpften
zweibindigen Gruppen $-CH=CH-CH=CH-$, $-CR_8=CH-CH=CH-$, $-CH=CR_8-CH=CH-$,
 $-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH_2-O-$, $-(CH_2)_3-4-$, $-NH-CO-O-$, $-NH-$
 $CO-CH_2-O-$, $-CO-CH_2-O-$ oder $-CO-CH_2CH_2-O-$ stehen, wobei diese Gruppen ihrerseits auch
durch C_1-C_4 -Alkyl substituiert sein können,
25 R_3 für Halogen, OH , CF_3 , R_5 , OR_6 , COR_6 , SR_6 , SOR_6 , SO_2R_6 , $SO_2NR_5R_7$, NR_5R_7 oder $C(OH)R_5R_7$ steht, wobei,
falls R_3 gleich R_5 ist, R_5 nur dann H sein kann, wenn mindestens einer der Substituenten R_1 und R_2 nicht H
bedeutet,
 R_4 für Halogen, R_5 oder OR_5 ,
- 30 R_5 für H, $C_1-C_{12}-$, Alkyl, Phenyl oder gegebenenfalls durch Halogen, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy oder
 C_2-C_5 -Acyl substituiertes Phenyl,
 R_6 für C_1-C_{12} -Alkyl, Phenyl oder gegebenenfalls durch Halogen, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy oder
 C_2-H_5 -Acyl substituiertes Phenyl,
 R_7 für H oder C_1-C_{12} -Alkyl,
- 35 R_8 für C_2-C_5 -Acyl,
A für eine der Gruppen $X_1-A_1-X_2$ (II)
 $X_2-A_2-X_3$ (III)
 $X_4-A_2-X_2$ (IV)
 $(CH_2)_{1-2}-NH-CO-(CH_2)_{1-3}-X_2$ (V)
40 $-CH=CH-A_2-X_2$ (VI),

45 B für $CH=CH$, $CH=N$, S oder

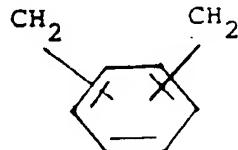


A₁ für C_2-C_4 -Alkylen, cis- oder trans- $CH_2-CH=CH-CH_2$, $CH_2-C\equiv C-CH_2$ oder

50



60 (VII)



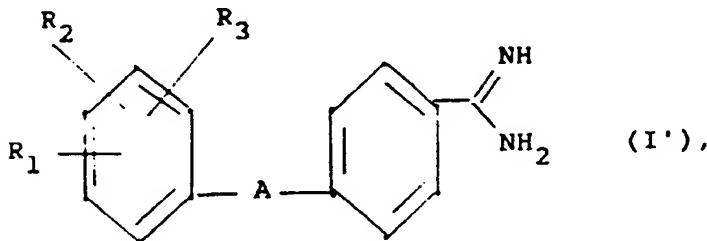
(VIIa)

- A₂ für C_1-C_5 -Alkylen,
X₁ für O, NH, S, SO, SO₂, CO oder CH_2 ,
65 X₂ für O, NH oder S,
X₃ für NH-CO, CO-NH oder SO₂-NH,
X₄ für NH-CO, CO-NH, NH-SO₂ oder SO₂-NH steht,
und können (wenn sie eine oder mehrere chirale Zentren enthalten) als Racemate, in enantiomerenreiner bzw.

angereicherter Form, gegebenenfalls als Diastereomerenpaare sowie (bei Vorhandensein einer Doppelbindung) in cis- oder trans-Form und jeweils als freie Basen oder als Salze, vorzugsweise mit physiologisch verträglichen Säuren, vorliegen.

Bevorzugt sind (im Rahmen der obigen Definitionen) Verbindungen der Formel

5



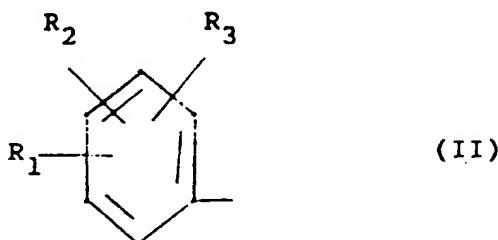
10

15

in der

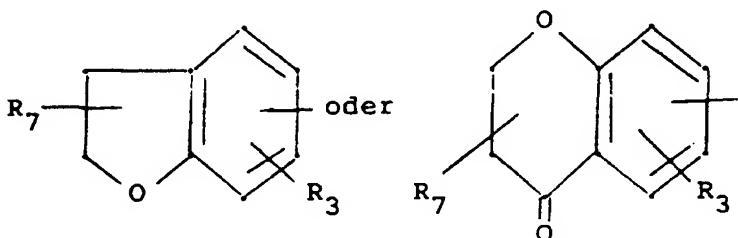
R_1, R_2, R_3 , die gleich oder verschieden sein können, R_5, OR_5 oder COR_5 bedeuten, die Gruppe

20



25

auch für



30

35

40

steht,

R_5 H, verzweigtes oder unverzweigtes C_1-C_6 -Alkyl oder gegebenenfalls durch Cl, CH_3, OCH_3 oder $COCH_3$ substituiertes Phenyl bedeutet,

45

R_3 und R_7 die obige Bedeutung haben,

und

A für eine der Gruppen II bis V steht, vor allem für II.

In den obigen Definitionen bedeutet "Halogen" F, Cl, Br oder J, vorzugsweise F, Cl oder Br, insbesondere Cl. Soweit die aufgeführten Gruppen Alkylketten sind oder solche enthalten, können diese geradkettig oder verzweigt sein. Die Alkylketten in R_5, R_6 und R_7 enthalten bevorzugt bis zu 6 C-Atome, vor allem 1 bis 4 C-Atome. Insbesondere als Bestandteil von COR_6 kann R_6 in der Bedeutung "Alkyl" auch ein- oder mehrfach fluosubstituiert sein.

50

Als Substituenten von Ringsystemen sind als Alkyle Methyl, Ethyl und die Propyle hervorzuheben. Ein bevorzugter Acylrest ist $COCH_3$, bevorzugter Alkoxyrest ist CH_3O . Die Brücke A enthält bevorzugt 4 bis 6 Glieder. Die Gruppe ist so zwischen den beiden Ringsystemen in Formel I und in entsprechenden Formeln angeordnet, wie es der Schreibung der Formeln II bis VI entspricht, während die für R_1 und R_2 gemeinsam geltenden Gruppen nicht richtungsorientiert aufgeführt sind. Bedeutet R_1 und R_2 gemeinsam eine zweibindige Gruppe, so steht R_3 vorzugsweise für H oder C_2-C_5 -Acyl, etwa Acetyl. Die Gruppen R_1, R_2 und R_3 sollen nicht alle gleichzeitig für $CF_3, COR_6, SR_6, SOR_6, SO_2R_6, SO_2NR_5R_7$ oder $C(OH)R_5R_7$ stehen, vielmehr sind diese Gruppen sowie OR_5 in der Bedeutung Phenoxy bzw. substituiertes Phenoxy bevorzugt nur einmal oder eventuell auch zweimal vorhanden, wobei als weitere Substituenten vor allem Alkyl, Acyl, Halogen hinzutreten können. Die CH_2 -Gruppen in VII/VIIa befinden sich im allgemeinen in α -Stellung zueinander. Typische Gruppen für A sind z. B. $O-(CH_2)_2-O, O-(CH_2)_4-O$, wobei auch eines der O-Atome durch S, NH oder CO ersetzt sein kann, ferner Gruppen wie $CH_2-CH_2-CONH, CH_2-CH_2-NH-CO, CO-NH-CH_2-CH_2$ oder $NH-CO-CH_2-CH_2$. Die Amidinogruppe befindet sich meist in para-Stellung zu dem C-Atom, mit dem A verknüpft ist.

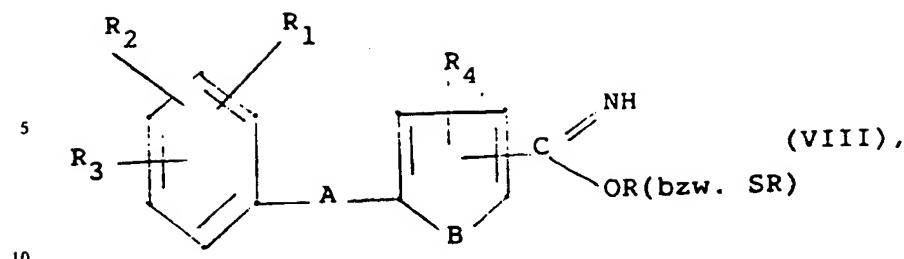
55

60

65

Die neuen Verbindungen werden nach konventionellen Methoden hergestellt.

1. Umsetzung von Imidoestern der Formel

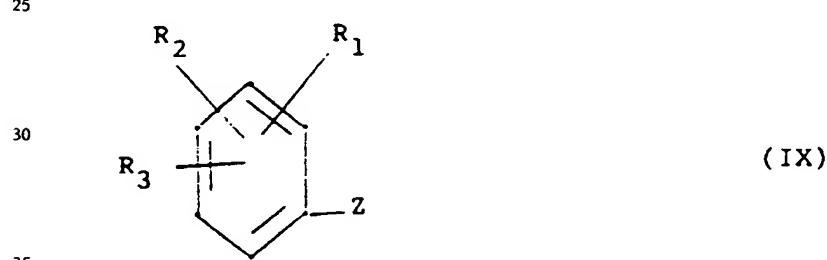


15 in der R₁ bis R₄, A und B die obige Bedeutung haben und R bevorzugt für einen C₁–C₆-Alkylrest oder für Benzyl steht (jedoch kann der Fachmann gewünschtenfalls auch Derivate anderer Alkohole einsetzen), und Ammoniak. Die Umsetzung erfolgt zweckmäßig in einem organischen Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen etwa 0°C und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, vorzugsweise zwischen Raumtemperatur und etwa 100°C bzw. der Siedetemperatur, soweit diese niedriger ist. Geeignete Lösungsmittel sind polare Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Propanole.

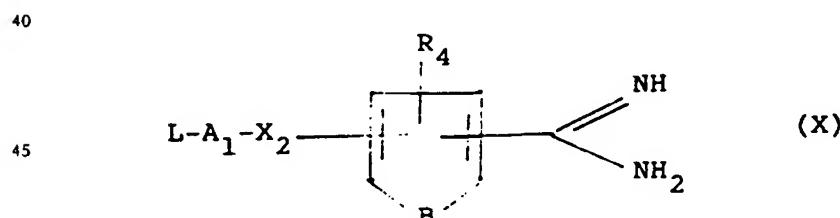
Bei hinreichend säurestabilen Ausgangsstoffen kann die Umsetzung statt über die Imidoester auch über die entsprechenden Säureimidchloride erfolgen.

20 entsprechende Saurechloride ergeben.
2. Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in denen A eine über O oder S mit mindestens einem der Ringsysteme verknüpft ist:
Umsetzung

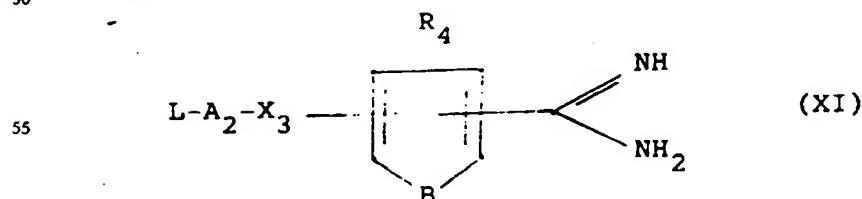
(a) eines Phenols oder Thiophenols der Formel



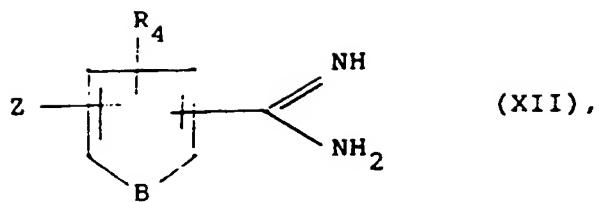
worin Z OH oder SH darstellt und R₁, R₂ und R₃ die obige Bedeutung haben, mit einer Verbindung der Formel



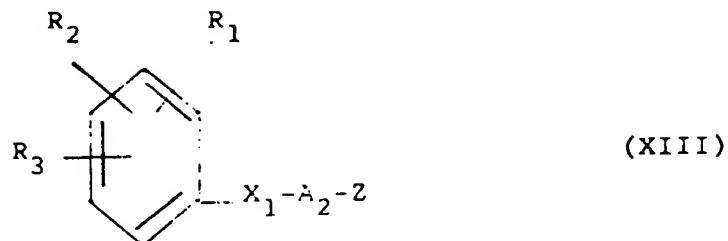
bzw.



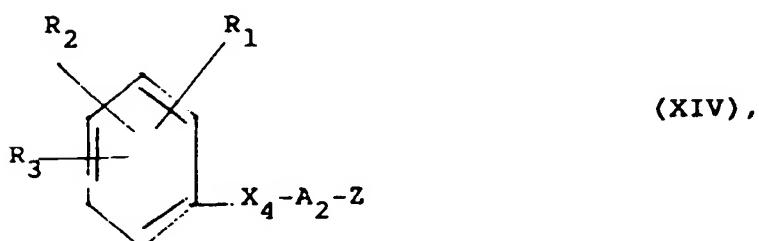
60 worin A₁, A₂, B, R₄, X₂ und X₃ die obige Bedeutung haben und L für eine nucleofuge Abgangsgruppe steht, bzw.
(b) eines Phenols oder Thionphenols der Formel



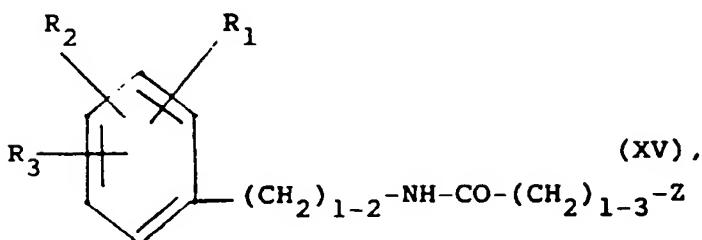
worin B, R₄ und Z die obige Bedeutung haben, mit einer Verbindung der Formel



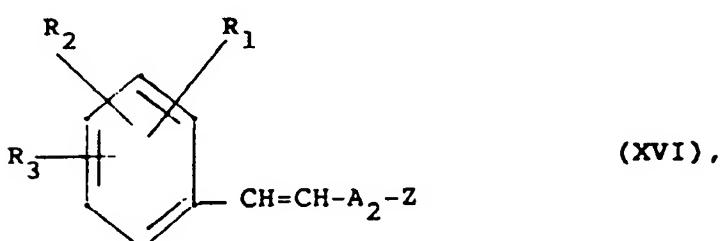
bzw.



bzw.



bzw.



worin A₁, A₂, R₁, R₂, R₃ und Z die obige Bedeutung haben.

Die Umsetzung erfolgt in aprotischen Lösungsmitteln wie Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Acetonitril oder Alkoholen wie Methanol, Ethanol oder Propanol unter Zusatz einer Base (Metallcarbonate, Metallhy-

dioxide, Metallhydride) bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 140°C bzw. der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches.

Die Phenole oder Thiophenole können auch in Form von Salzen, etwa der Alkalosalze, eingesetzt werden. Als nucleofuge Abgangsgruppe eignen sich z. B. Halogene, etwa Br, Cl.

5 Die Ausgangsstoffe können nach üblichen Methoden aus bekannten Verbindungen erhalten werden. So können die Ausgangsstoffe für Verfahren 1 aus den entsprechenden Nitrilen durch Umsetzung mit HCl über die Stufe der Imidchloride bzw. direkt durch Umsetzung mit z. B. C₁–C₆-Alkoholen bzw. Benzylalkohol in Gegenwart einer Säure wie HCl erhalten werden. Auch die Umsetzung der Nitrile mit H₂S in Lösungsmitteln wie Pyridin oder Dimethylformamid in Gegenwart einer Base wie Triethylamin und anschließende Alkylierung bzw. Benzylierung führen zu Verbindungen der Formel VIII. Ausgehend von Carbonsäureamiden, die im übrigen den Verbindungen der Formel VIII entsprechen, gelangt man auch durch Umsetzung mit einem Trialkyloxoniumsalz wie Triethyloxoniumtetrafluoroborat in einem Lösungsmittel wie Dichlormethan, Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur zu Verbindungen der Formel VIII.

10 15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind therapeutisch verwendbar, insbesondere aufgrund ihrer LTB₄-antagonistischen Wirkung. Sie eignen sich daher für die Anwendung vor allem bei solchen Krankheiten, bei denen entzündliche und/oder allergische Vorgänge eine Rolle spielen, beispielsweise, Asthma, Colitis ulcerosa, Psoriasis. Die neuen Verbindungen können auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen angewendet werden, z. B. mit Antiallergika, Sekretolytika, β₂-Mimetika, inhalativ anwendbaren Steroiden, Antihistaminika und/oder PAF-Antagonisten. Die Verabreichung kann topisch, oral, transdermal, nasal, parenteral oder inhalativ erfolgen.

20 25 Die therapeutische oder prophylaktische Dosis ist – außer von der Wirkungsstärke der einzelnen Verbindungen und dem Körpergewicht des Patienten – abhängig von der Beschaffenheit und Ernsthaftigkeit des Krankheitszustandes. Bei oraler Anwendung liegt die Dosis zwischen 10 und 250 mg, vorzugsweise zwischen 20 und 200 mg. Bei inhalativer Anwendung werden dem Patienten zwischen etwa 2 und 20 mg Wirkstoff zugeführt. Die neuen Verbindungen können in üblichen Zubereitungen verabreicht werden, etwa als Tabletten, Dragees, Kapseln, Oblaten, Pulver, Granulate, Lösungen, Emulsionen, Sirupe, Inhalationsaerosole, Salben, Suppositorien.

Die nachstehenden Beispiele zeigen einige Möglichkeiten für die Formulierung der Darreichungsformen.

30 Formulierungsbeispiel

1. Tabletten

Zusammensetzung:

Wirkstoff gemäß der Erfindung	20 Gew.-Teile
Stearinsäure	6 Gew.-Teile
Traubenzucker	474 Gew.-Teile

40 Die Bestandteile werden in üblicher Weise zu Tabletten von 500 mg Gewicht verarbeitet. Gewünschtenfalls kann der Wirkstoffgehalt erhöht oder vermindert und die Traubenzuckermenge entsprechend vermindert oder erhöht werden.

45 2. Suppositorien

Zusammensetzung:

Wirkstoff gemäß der Erfindung	100 Gew.-Teile
Laktose, gepulvert	45 Gew.-Teile
Kakao-Butter	1555 Gew.-Teile

55 Die Bestandteile werden in üblicher Weise zu Suppositorien von 1,7 g Gewicht verarbeitet.

55 3. Inhalationspulver

Mikronisiertes Wirkstoffpulver (Verbindung der Formel I; Teilchengröße ca. 0,5 bis 7 µm) werden in einer Menge von 5 mg gegebenenfalls unter Zusatz mikronisierter Lactose in Hartgelatinekapseln abgefüllt. Das Pulver wird aus üblichen Inhalationsgeräten, z. B. gemäß DE-A 33 45 722, inhalediert.

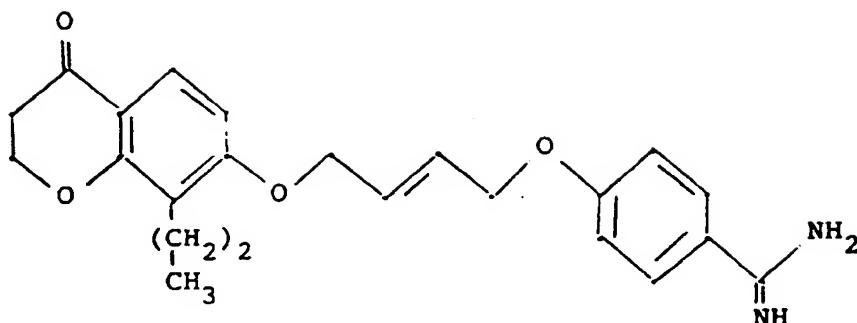
60 Die LTB₄-antagonistische Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen konnte in verschiedenen üblichen Testen gezeigt werden.

65 Die ³H-LTB₄-Rezeptorbindung an Meerschweinchen-Milzellen in Gegenwart von 10% Blutplasma lieferte K_i-Werte von weit unter 1 µM, insbesondere zwischen 0,2 und 0,02. Die Hemmung der LTB₄-induzierten Neutrophilen-Aggregation ergab EC₅₀-Werte zwischen etwa 0,5 und 0,05 µM.

Hervorzuheben sind die Verbindungen nach Beispiel 1 und 5 sowie Nr. 10, 11, 13, 19, 20, 22, 23 aus Tabelle I, Nr. 1 aus Tabelle II, Nr. 2 aus Tabelle III.

Verfahren 1

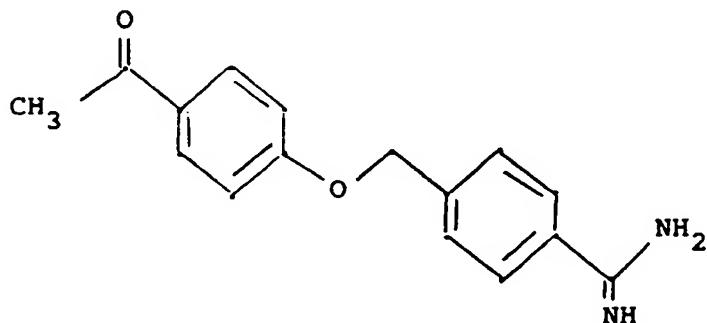
Beispiel 1



Zu einer Lösung von 2,0 g 7-[4-(4-Cyano-phenoxy)-E-but(2)-enyloxy]-8-propyl-4H-1-benzopyran-4-on in 50 ml Chloroform und 1,5 ml Ethanol gibt man 5 ml einer Lösung von Chlorwasserstoff in Diethylether (17%). Man lässt das Gemisch 14 Tage bei Raumtemperatur stehen und fällt das Produkt mit Diethylether.

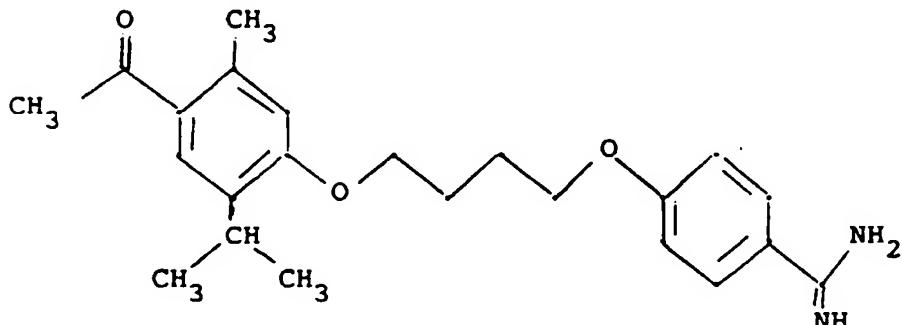
Man erhält 1,15 g 7-[4-(4-Imidacarboxyethyl-phenoxy)-E-but(2)-enyloxy]-8-propyl-4H-1-benzopyran-4-on-hydrochlorid. Der Imidoester wird mit 50 ml ethanolischer Ammoniaklösung (5M) versetzt und 3 Stunden bei 70°C erwärmt. Man dampft das Gemisch ein und chromatographiert den Rückstand (Chloroform/Methanol 7 : 3, Kieselgel). Nach Umkristallisieren aus Dichlormethan/Diethylether erhält man 0,6 g 7-[4-(4-Amidino-phenoxy)-E-but(2)-enyloxy]-8-propyl-4H-1-benzopyran-4-on-hydrochlorid (Fp. 144 – 148°C).

Beispiel 2



5,7 g 4-(4-Acetyl-phenoxy)methyl-benzenonitril, hergestellt aus 4-Acetylphenol und 4-Brommethylbenzonitril, werden in 100 ml Chloroform und 3 ml Ethanol gelöst und mit 10 ml etherischer Salzsäure (16%) versetzt. Nach 20 Tagen wird das Produkt mit Diethylether ausgefällt und abgesaugt. Man erhält 3,6 g 4-(4-Acetyl-phenoxy)methyl-benzimidooethyl-esther-hydrochlorid. Der Imidoester wird mit 70 ml ethanolischer Ammoniaklösung (10%) und 70 ml Ethanol 60 Minuten bei 60°C erwärmt. Man dampft das Gemisch ein, chromatographiert den Rückstand (Dichlormethan/Ethanol 4 : 1, Kieselgel 60) und kristallisiert aus Methanol um. Man erhält 2,1 g 4-(4-Acetyl-phenoxy)methyl-benzamidin-hydrochlorid (Fp. 220 – 223°C).

Beispiel 3

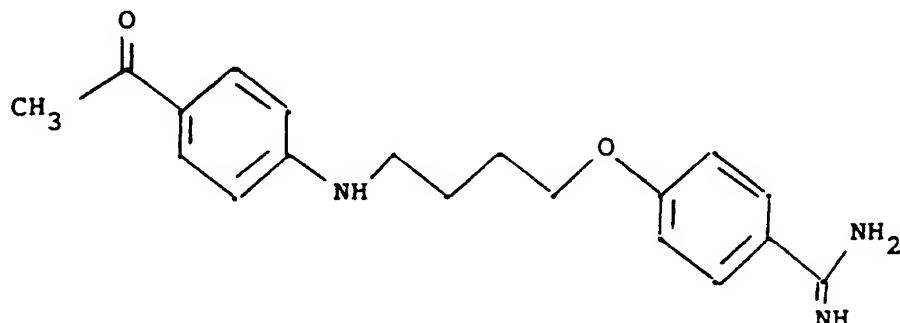


In eine Lösung von 32,0 g 4-[4-Acetyl-2-isopropyl-5-methyl-phenoxy]-butyronitril in 350 ml Ethanol

leitet man bei -20°C Chlorwasserstoff ein und röhrt 48 Stunden nach. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt und mit Diethylether gewaschen. Man erhält 41,0 g 4-[4-(4-Acetyl-2-isopropyl-5-methylphenoxy)-butyloxy]-benzimidooethylester-hydrochlorid (Fp. 100–102°C Zers.). 15,0 g des Imidoesters werden bei Raumtemperatur in mehreren Portionen zu 33 ml ethanolischer Ammoniaklösung (5 M) und 100 ml Ethanol gegeben. Man lässt das Gemisch 36 Stunden bei Raumtemperatur röhren, dampft das Gemisch ein und verröhrt den Rückstand mit 50 ml Wasser. Man saugt den Rückstand ab, kristallisiert aus 30 ml Ethanol um und wäscht mit Diethylether nach. Man erhält 11,5 g 4-[4-(4-Acetyl-2-isopropyl-5-methyl-phenoxy)-butyloxy]-benzamidin-hydrochlorid (Fp. 182–183°C Zers.).

10

Beispiel 4



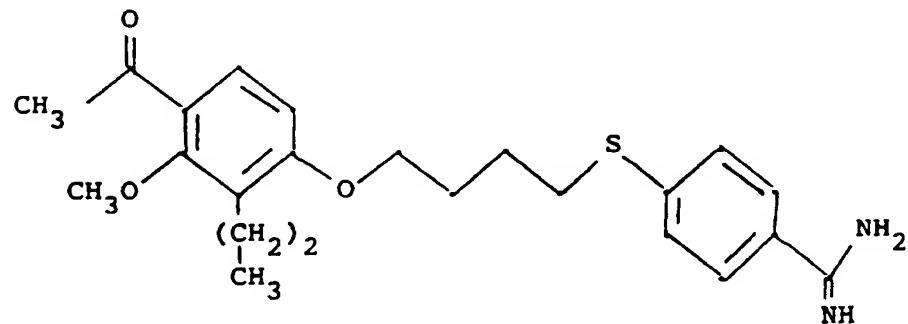
25

In eine Lösung von 3,0 g 4-[-(4-Cyano-phenoxy)-butylamino]-acetophenon in 40 ml Ethanol leitet man bei -20°C unter Röhren 4 Stunden lang Chlorwasserstoff ein und lässt das Gemisch 16 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Man destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab und nimmt den Rückstand in 50 ml Ethanol auf. Dazu tropft man ein Gemisch aus 14 ml ethanolischer Ammoniaklösung und 50 ml Ethanol und lässt das Gemisch 24 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Das Lösungsmittel dampft man ab und chromatographiert den Rückstand (Chloroform/Methanol 7 : 3, Kieselgel 60). Man erhält 0,3 g 4-[4-(4-Amidinophenoxy)butylamino]-acetophenon (Fp. 200–202°C).

35

Verfahren 2

Beispiel 5

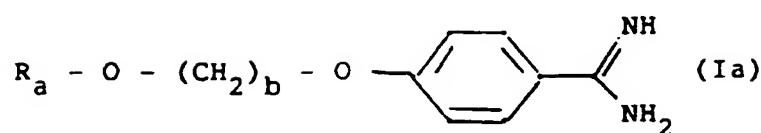


Man löst 8,2 g 4-Acetyl-3-methoxy-2-propyl-phenol in 80 ml Dimethylformamid und versetzt die Lösung portionsweise mit 1,1 g Natriumhydrid (als 80 proz. Dispersion in Weißöl). Man erwärmt das Gemisch 30 Minuten bei 80°C und versetzt mit einer Lösung von 5,75 g 4-(4-Brompropylthio)-benzamidin (hergestellt aus Dibrombutan und 4-Cyanobenzothiol über 4-(4-Brombutyl-thio)-benzonitril) in 40 ml Dimethylformamid. Nach 5 Stunden bei 80°C lässt man abkühlen, säuert mit etherischer Salzsäure an und destilliert die Lösungsmittel im Vakuum ab. Man nimmt den Rückstand in Ethanol auf und filtriert. Das Filtrat wird eingengegnet. Man wiederholt den Vorgang mit Chloroform und Acetonitril. Der Rückstand wird mit Diethylether verröhrt. Nach dem Abdekantieren verbleiben 5,65 g eines gelbbraunen Öls. Das Produkt wird chromatographiert (Chloroform/Methanol 7 : 3, Kieselgel). Man erhält 2,4 g eines Öls, das aus Toluol kristallisiert wird. Man löst das Produkt in Acetonitril, säuert mit etherischer Salzsäure an. Die Kristalle werden abgesaugt, mit kaltem Acetonitril gewaschen, in Wasser gelöst und nach Zugabe von 2 N Salzsäure nochmals kristallisiert. Man erhält 0,8 g 4-[4-(4-Acetyl-3-methoxy-2-propylphenoxy)-butylthio]-benzamidin-hydrochlorid (Fp. 120–122°C).

Analog diesen Beispielen werden die Verbindungen der Tabellen hergestellt. In den Tabellen steht Ac für CH_3CO .

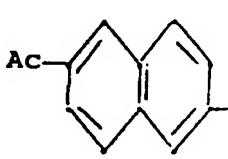
Tabelle I

Verbindungen der Formel

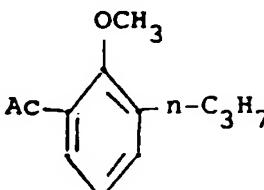


Nr.	R _a	b	Fp. [°C] (Hydrochlorid)
-----	----------------	---	-------------------------

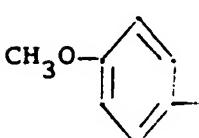
15

1  2 240 20

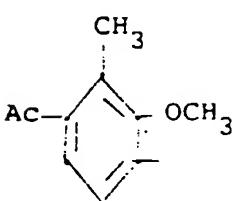
25

2  2 209-10 30

35

3  4 40

40

4  4 143 45

50

55

60

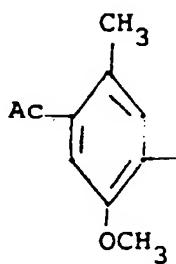
65

Nr.	R _a	b	Fp. [°C] (Hydrochlorid)
-----	----------------	---	-------------------------

5

10

5



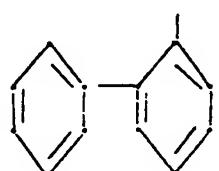
4

124

15

20

6



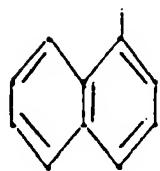
4

190

25

30

7



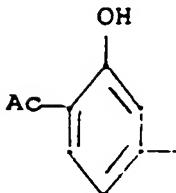
4

199-4

35

40

8



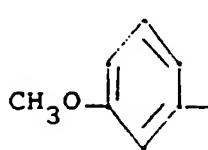
4

189

45

50

9

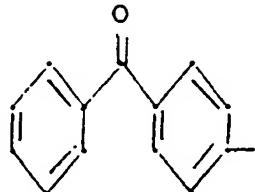


4

55

60

10

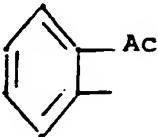
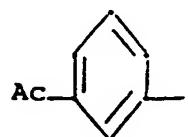
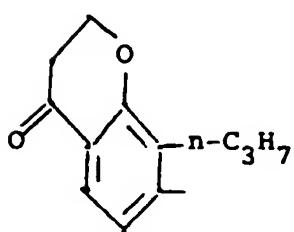
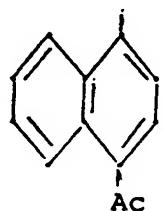
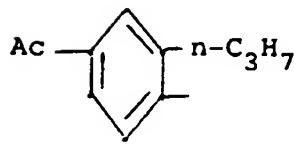
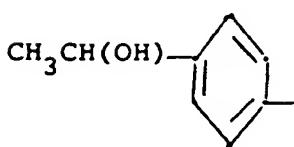


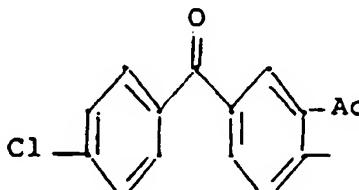
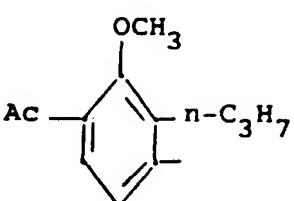
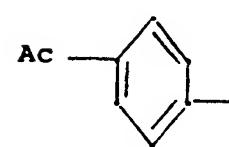
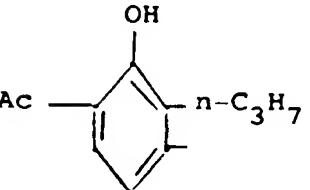
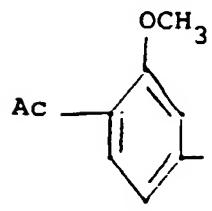
4

148-50

65

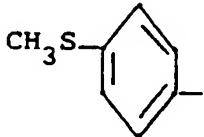
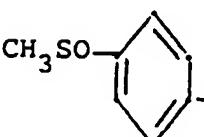
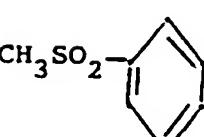
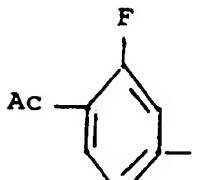
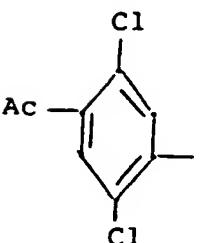
Nr.	R _a	b	Fp. [°C] (Hydrochlorid)
-----	----------------	---	-------------------------

11		4	132-40	5
12		4	160-3	10
13		4	160-5	15
14		4	228-31	20
15		4	140-6	25
16		4		30
				35
				40
				45
				50
				55
				60
				65

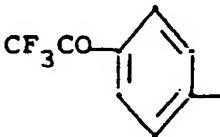
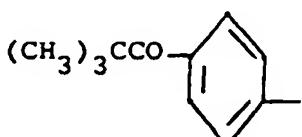
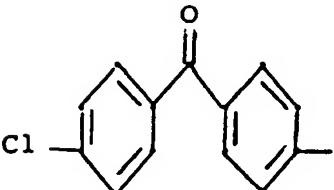
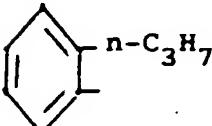
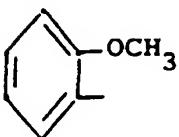
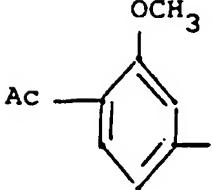
Nr.	R _a	b	Fp. [°C] (Hydrochlorid)	
5				
10	17		4	170-2
15	18		4	149-50
20	19		4	167 (Zers.)
25	30			
35	20		4	179
40	45			
45	21		4	168-70 (Zers.)
50	55			
60				
65				

Nr.	R _a	b	Fp. [°C] (Hydrochlorid)
-----	----------------	---	-------------------------

22		4	187 (Zers.)	5
23		4	166-8	10
24		4		15
25		4		20
26		4		25
				30
				35
				40
				45
				50
				55
				60
				65

Nr.	R _a	b	Fp. [°C] (Hydrochlorid)
5			
10	27 	4	
15	28 	4	
20			
25	29 	4	
30			
35	30 	4	155-60
40			
45	31 	4	194-60
50			
55	32 	4	
60			

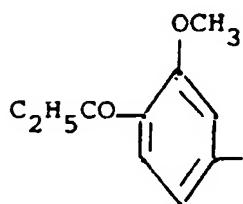
Nr.	R _a	b	Fp. [°C] (Hydrochlorid)
-----	----------------	---	-------------------------

33		4	5 10
34		4	15 20
35		4	25 30 145-8
36		4	35 40
37		4	45
38		4	50 55 60
			65

Nr.	R _a	b	Fp. [°C] (Hydrochlorid)
-----	----------------	---	-------------------------

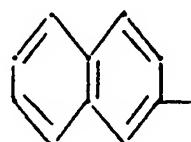
5

10

39**4**

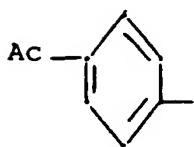
15

20

40**4**

25

30

41**6****132**

35

40

45

50

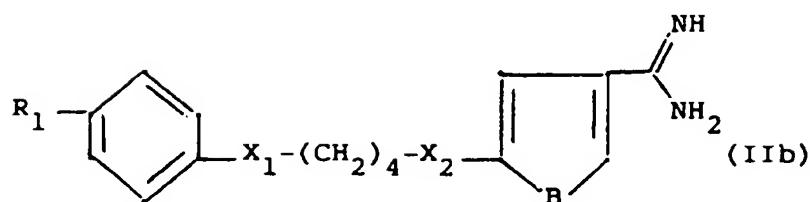
55

60

65

Tabelle II

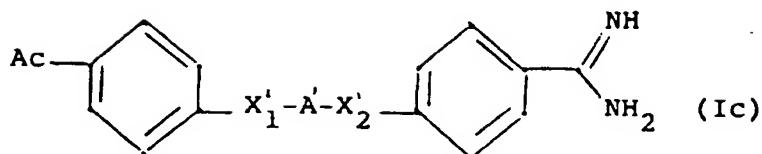
Verbindungen der Formel



Nr.	B	R ₁	X ₁	X ₂	Fp. [°C] (Hydrochlorid)
1	CH=CH	Ac	O	S	
2	CH=CH	Ac	O	SO	
3	CH=CH	Ac	O	SO ₂	
4	CH=CH	Ac	S	S	
5	N=CH	Ac	O	S	152-60
6	CH=CH	Ac	O	NH	
7	CH=CH	Ac	S	O	
8	CH=CH	Ac	SO	O	
9	CH=CH	Ac	SO ₂	O	

Tabelle III

Verbindungen der Formel



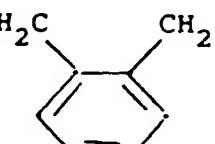
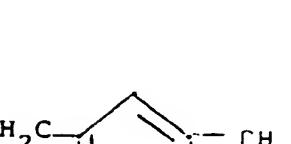
Nr.	A'	x'_1	x'_2	Fp. [°C] (Hydrochlorid)
1	$\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH-CH}_2$	o	o	215-8
2		o	o	196-202
3	$\text{CH}_2-\overset{\text{OH}}{\underset{ }{\text{CH}}}-\text{CH}_2$	o	o	205-9
4		o	o	183

Tabelle IV

Verbindung der Formel

					5
					10
					15
Nr.	R _b	R ₁	R ₂	R ₄	Fp. [°C] <u>(Hydrochlorid)</u>
					20
1		H	H	H	25
2		H	H	H	30
3		n-C3H7	OCH3	2-OCH3	35
					40
					45

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel	50
	55
	60

in der

R₁ und R₂, die gleich oder verschieden sein können, für CF₃, Halogen, R₅, OR₅, COR₆, SR₆, SOR₆, SO₂R₆, SO₂NR₅R₇, C(OH)R₅R₇ oder gemeinsam auch für die mit benachbarten C-Atomen des Benzolrings verknüpften zweibindigen Gruppen -CH=CH-CH=CH-, -CR₈=CH-CH=CH-, -CH=CR₈-CH=CH-, -O-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-O-, -(CH₂)₃₋₄-,

—NH—CO—O—, —NH—CO—CH₂—O—, —CO—CH₂—O— oder —CO—CH₂CH₂—O— stehen, wobei diese Gruppen ihrerseits auch durch C₁—C₄-Alkyl substituiert sein können,

R₃ für Halogen, OH, CF₃, R₅, OR₆, COR₆, SR₆, SOR₆, SO₂R₆, SO₂NR₅R₇, NR₅R₇ oder C(OH)R₅R₇ steht, wobei, falls R₃ gleich R₅ ist, R₅ nur dann H sein kann, wenn mindestens einer der Substituenten R₁ und R₂ nicht H bedeutet,

R₄ für Halogen, R₅ oder OR₅,

R₅ für H, C₁—C₁₂—, Alkyl, Phenyl oder gegebenenfalls durch Halogen, C₁—C₄-Alkyl, C₁—C₄-Alkoxy oder C₂—C₅-Acyl substituiertes Phenyl,

R₆ für C₁—C₁₂-Alkyl, Phenyl oder gegebenenfalls durch Halogen, C₁—C₄-Alkyl, C₁—C₄-Alkoxy oder C₂—C₅-Acyl substituiertes Phenyl,

R₇ für H oder C₁—C₁₂-Alkyl,

R₈ für C₂—C₅-Acyl,

A für eine der Gruppen

X₁—A₁—X₂ (II)

X₂—A₂—X₃ (III)

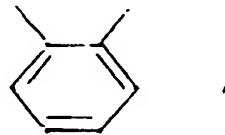
X₄—A₂—X₂ (IV)

(CH₂)_{1—2}—NH—CO—(CH₂)_{1—3}—X₂ (V)

—CH=CH—A₂—X₂ (VI),

20

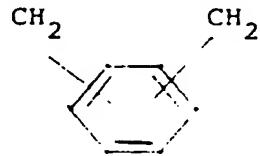
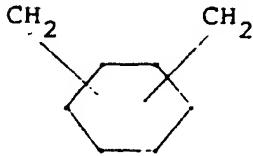
B für CH=CH, CH=N, S oder



25

A₁ für C₂—C₄-Akylen, cis- oder trans—CH=CH—CH₂, CH₂—C≡C—CH₂ oder

30



(VII)

(VIIa)

40

A₂ für C₁—C₅-Alkylen,

X₁ für O, NH, S, SO, SO₂, CO oder CH₂,

X₂ für O, NH oder S,

X₃ für NH—CO, CO—NH oder SO₂—NH,

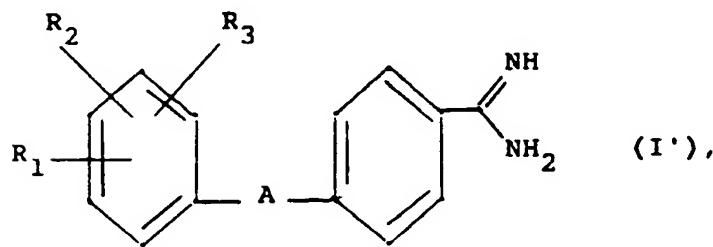
45

X₄ für NH—CO, CO—NH, NH—SO₂ oder SO₂—NH steht,

als Racemate, in enantiomerenreiner bzw. angereicherter Form, gegebenenfalls als Diastereomerengruppen sowie in cis- oder trans-Form jeweils als freie Basen oder als Salze, vorzugsweise mit physiologisch verträglichen Säuren.

2. Verbindungen der Formel

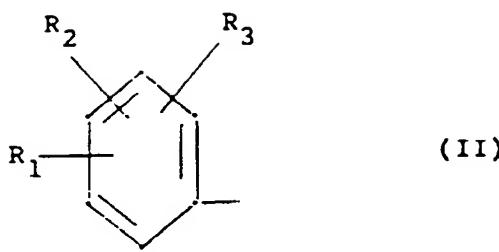
50



in der

R₁, R₂, R₃ die gleich oder verschieden sein können, R₅, OR₅ oder COR₅ bedeuten, die Gruppe

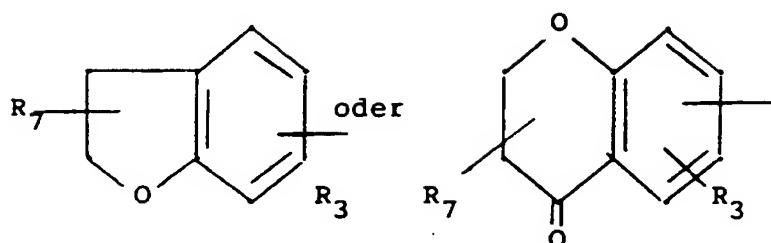
65



5

10

auch für



15

20

stehen kann,

R₅ H, verzweigtes oder unverzweigtes C₁–C₆-Alkyl oder gegebenenfalls durch Cl, CH₃, OCH₃ oder COCH₃ substituiertes Phenyl bedeutet,
R₃ und R₇ die obige Bedeutung haben,
und

A für eine der Gruppen II bis V steht, vor allem für II.

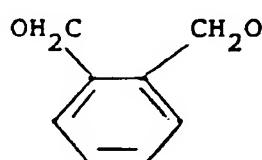
3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, in denen R₁/R₂/R₃ die Bedeutungen C₂–C₅-Acyl/H/H; C₆H₅CO/H/H; C₁–C₂-Alkyl/OH/H; C₂–C₅-Acyl/C₁–C₄-Alkyl/H; C₂–C₅-Acyl/OH/C₁–C₄-Alkyl; OH/C₂–C₅-Acyl/C₁–C₄-Alkyl besitzen.

4. Verbindungen nach Anspruch 1, 2 und 3, dadurch gekennzeichnet, daß A für O–(CH₂)₂–O, O–(CH₂)₄–O oder

25

30

35

für O–(CH₂)₂–O, O–(CH₂)₄–O oder

40

45

steht.

5. Verbindungen nach Anspruch 1, 2, 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Gruppe II Acetylphenyl ist.

6. Verbindungen nach Anspruch 1, 2, 3, 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Gruppe

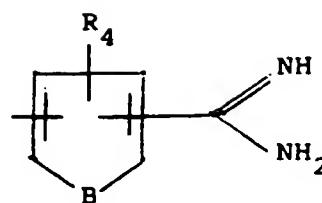
50

55

60

65

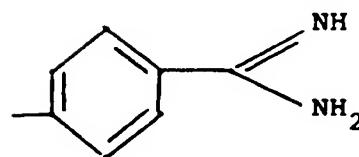
5



10

für

15



20

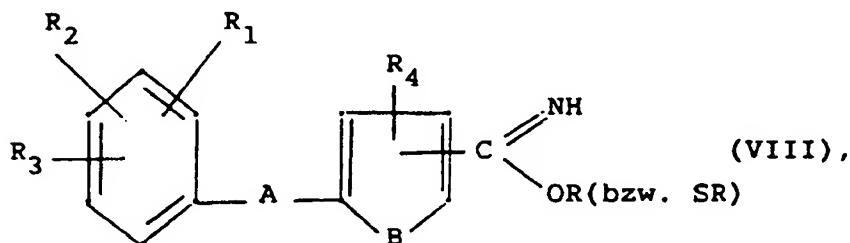
steht.

7. Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer Verbindung nach Anspruch 1 bis 6.

8. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1 bis 6, bei der Herstellung von Arzneimitteln für die Behandlung von Krankheiten, bei denen entzündliche und/oder allergische Vorgänge eine Rolle spielen, insbesondere Asthma, Colitis ulcerosa und Psoriasis.

25 9. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß man
a) einen Imidoester der Formel

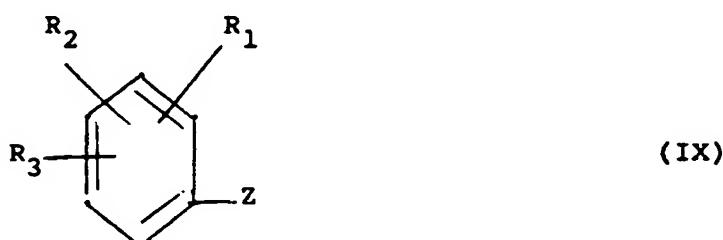
30



40

in der R1 bis R4, A und B die obige Bedeutung haben und R bevorzugt für einen C1-C6-Alkylrest oder für Benzyl steht, mit Ammoniak umsetzt oder daß man
b1) ein Phenol oder Thiophenol der Formel

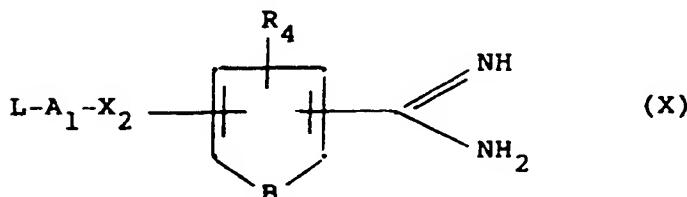
45



55

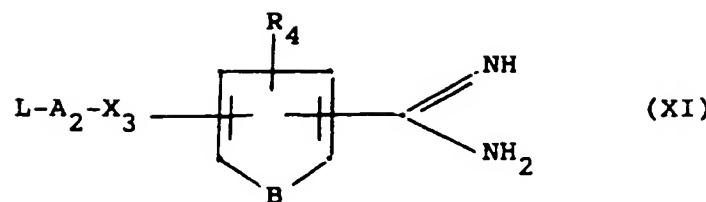
worin Z, OH oder SH darstellt, und R1, R2 und R3 die obige Bedeutung haben, mit einer Verbindung der Formel

60



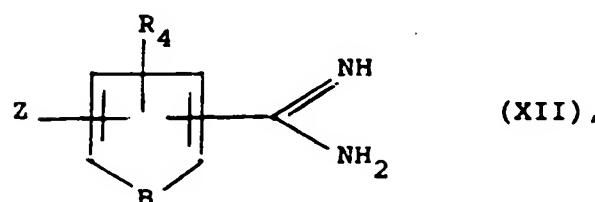
65

bzw.

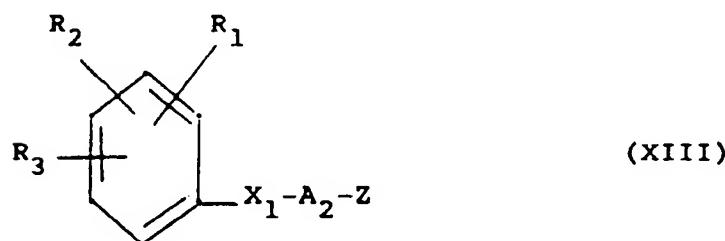


worin A_1 , A_2 , B , R_4 , X_2 und X_3 die obige Bedeutung haben und L für eine nucleofuge Abgangsgruppe steht, bzw.

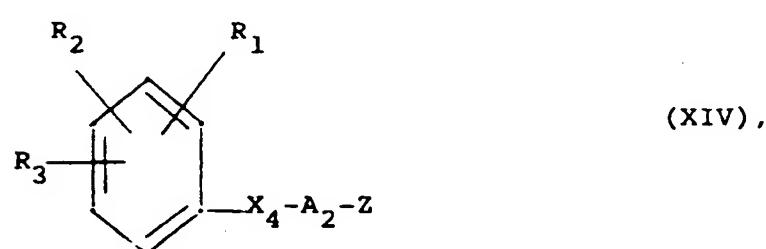
b2) ein Phenol oder Thiophenol der Formel



worin B , R_4 und Z die obige Bedeutung haben, mit einer Verbindung der Formel



bzw.

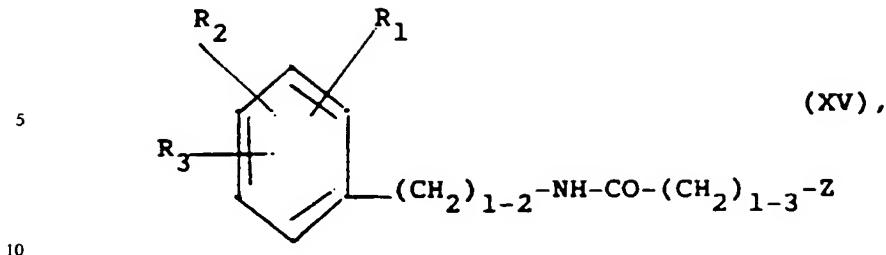


bzw.

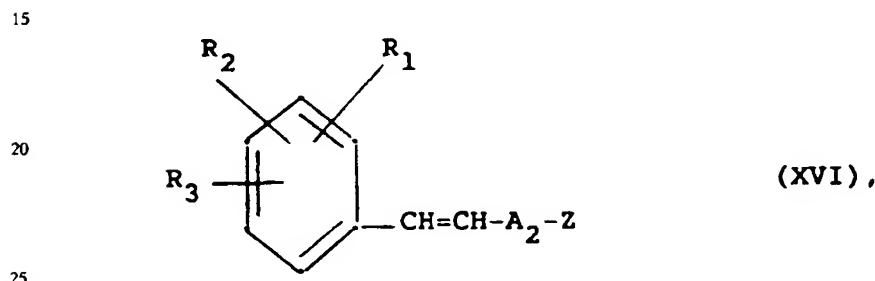
55

60

65



bzw.

worin A₁, A₂, R₁, R₂, R₃ und Z die obige Bedeutung haben, umsetzt.

30

35

40

45

50

55

60

65